

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-239748

(43)Date of publication of application : 30.08.1994

(51)Int.Cl.

A61K 31/495  
A61K 9/08  
A61K 47/40  
// C07D295/08

(21)Application number : 05-312951

(71)Applicant : SENJU PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 14.12.1993

(72)Inventor : IKEJIRI YOSHIFUMI  
OGAWA TAKAHIRO  
TOKUMOCHI FUMINORI  
SAMEJIMA SHOGO  
KIMURA MOTOKO

(30)Priority

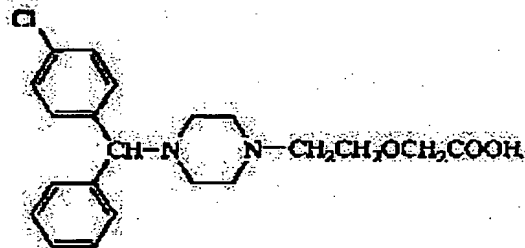
Priority number : 04346031 Priority date : 25.12.1992 Priority country : JP

## (54) CETIRIZINE-CONTAINING COMPOSITION FOR ANTIALLERGIC EYE DROP AND NASAL DROP

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a composition for a safe and stable antiallergic eye drop and nasal drop, comprising cetirizine or its salt, or further a cyclodextrin or further a surfactant and/or a water-soluble polymer.

CONSTITUTION: This composition for antiallergic eye drop and nasal drop comprises cetirizine of the formula, namely 2-[4-[(4-chlorophenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]acetic acid or its salt as an active ingredient. The composition is preferably mixed with a cyclodextrin (especially  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -cyclodextrin) and is further preferably mixed with a surfactant (especially preferably nonionic surfactant such as polysorbate 80 or polyoxyethylene hardened castor oil) and/or a water-soluble polymer (especially cellulose derivative, vinyl-based polymer or polyhydric alcohol compound). The composition has slight eye irritation and nasal mucosa irritation and is effective for allergic conjunctivitis, spring ophthalmia, uveitis, allergic rhinitis, etc.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 13.06.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or]

application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3683595

[Date of registration] 03.06.2005

[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-239748

(43)公開日 平成6年(1994)8月30日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A61K 31/495	ABF	7431-4C		
9/08	U	7329-4C		
47/40	N	7433-4C		
// C07D 295/08	A			

審査請求 未請求 請求項の数12 OL (全 9 頁)

(21)出願番号	特願平5-312951	(71)出願人	000199175 千寿製薬株式会社 大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号
(22)出願日	平成5年(1993)12月14日	(72)発明者	池尻 芳文 大阪府茨木市安威2丁目18番2号
(31)優先権主張番号	特願平4-346031	(72)発明者	小河 貴裕 兵庫県西宮市愛宕山8番23号
(32)優先日	平4(1992)12月25日	(72)発明者	徳持 史紀 兵庫県神戸市西区南別府4丁目366番地の1 402号
(33)優先権主張国	日本(JP)	(72)発明者	鮫島 昭悟 兵庫県神戸市西区南別府4丁目366番地の1 104号

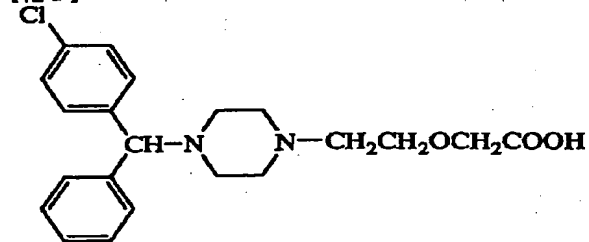
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 セチリジン含有抗アレルギー点眼点鼻用組成物

(57)【要約】

【構成】 式

【化1】



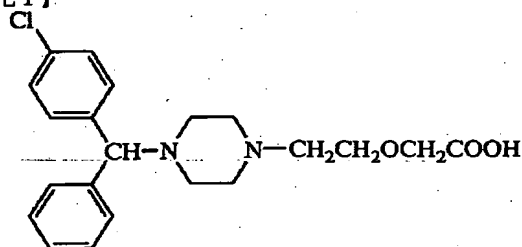
で表される〔2-〔4-〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル〕-1-ピペラジニル〕エトキシ〕酢酸またはその塩類を有効成分として含有する抗アレルギー点眼点鼻用組成物であって、さらに、シクロデキストリン類および、さらに、界面活性剤および/または水溶性高分子を配合することを特徴とする。

【効果】 この点眼剤または点鼻剤は、眼刺激および鼻粘膜刺激が少なく、アレルギー性の眼または鼻疾患の予防、治療剤として有利に使用することができる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】 式

## 【化 1】



で表される〔2-〔4-〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル〕-1-ピペラジニル〕エトキシ〕酢酸またはその塩類を有効成分として含有することを特徴とする抗アレルギー点眼点鼻用組成物。

【請求項 2】 さらにシクロデキストリン類を配合することを特徴とする請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】 シクロデキストリン類が  $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリンおよび  $\gamma$ -シクロデキストリンから選ばれる 1 種以上の化合物である請求項 2 記載の組成物。

【請求項 4】 さらに界面活性剤および／または水溶性高分子を配合することを特徴とする請求項 2 記載の組成物。

【請求項 5】 界面活性剤が非イオン界面活性剤から選ばれる 1 種以上の化合物である請求項 4 記載の組成物。

【請求項 6】 非イオン界面活性剤がポリソルベート 80 およびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油から選ばれる 1 種以上の化合物である請求項 5 記載の組成物。

【請求項 7】 水溶性高分子がセルロース誘導体、ビニル系高分子化合物および多価アルコール化合物から選ばれる 1 種以上の化合物である請求項 4 記載の組成物。

【請求項 8】 セルロース誘導体がアルキルセルロースおよびヒドロキシアルキルセルロースから選ばれる 1 種以上の化合物である請求項 7 記載の組成物。

【請求項 9】 アルキルセルロースがメチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースから選ばれる 1 種以上の化合物である請求項 8 記載の組成物。

【請求項 10】 ヒドロキシアルキルセルロースがヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロースから選ばれる 1 種以上の化合物である請求項 8 記載の組成物。

【請求項 11】 ビニル系高分子化合物がポリビニルアルコールおよびポリビニルピロリドンから選ばれる 1 種以上の化合物である請求項 7 記載の組成物。

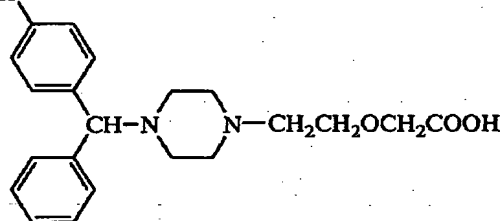
【請求項 12】 多価アルコール化合物がマクロゴール 4000 である請求項 7 記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、式

## 【化 2】



10 で表される〔2-〔4-〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル〕-1-ピペラジニル〕エトキシ〕酢酸（以下セチリジンと称する）またはその塩類を有効成分として含有することを特徴とする、眼または鼻のアレルギー疾患の治療に有用な点眼点鼻用組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 セチリジンは経口投与等で抗アレルギー効果を有し、特にヒスタミンに対して格別の選択性を有する抗アレルギー剤であることが、特公昭 63-11353 号公報に明示されている。

20 【0003】 眼または鼻でのアレルギー、例えば、眼のアレルギー疾患では、全身症状と眼症状が関連することも多く、この場合には抗アレルギー剤の経口投与は有用である。しかし、眼の著明な変化があっても、全身的には異常を検出しないこともあり、特に眼だけの病変では全身的に異常を示すことは少ない。かかる場合に、全身的治療を施すより、局所での治療が安全で効果的である。かかる全身症状と局所症状の関係は耳鼻科の領域においても言えることである。

## 【0004】

30 【発明が解決しようとする課題】 セチリジンを含む点眼剤に関する公知文献としては、抗アレルギーおよび抗ヒスタミン組成物に関する特許出願（特開平 4-9339）がある。当該特許出願は、抗アレルギー剤と抗ヒスタミン剤を併用する処方組成物に関するものであり、セチリジンは、当該組成物の構成成分の 1 つである抗ヒスタミン剤の例示薬物の一つとして挙げられている。しかし、セチリジンを単独で眼局所で使用した場合の効果等についての報告は見当たらない。

40 【0005】 セチリジンは、水によく溶ける化合物であるが、低濃度領域（1w/v%以下）では、時間と共に不溶性物質が析出し、水溶液としての安定性に欠けるといふ欠点を有している。これは、セチリジンが水溶液中で会合体を形成するジフェニルメタン誘導体であるためと考えられる（中垣正幸編：物性物理学、南江堂、東京、pp 238~239、1986 年）。一方、不溶性物質が析出しない濃度以上では、点眼または点鼻した場合、刺激性が強く、点眼点鼻用組成物としては使用することができない。従って、点眼点鼻用組成物として使用出来るセチリジン主薬とする製剤はいまだ実用化されていないのが現状である。

【0006】会合体を形成したり、刺激を有する薬物の、安全でかつ安定な点眼または点鼻剤の調製は、薬物により個々に異なるが、一般に困難である場合がほとんどである。そこで、本発明者等は、セチリジンのかかる欠点を克服し、眼または鼻粘膜での刺激がなく安全で、かつ安定なセチリジン含有点眼点鼻用組成物の開発について鋭意研究を重ねた。

【0007】一方、本発明に使用するシクロデキストリン類は、環状糖であるため、その中心部に種々の薬物を取り込み薬物と包接化合物を形成することが知られている。このため、シクロデキストリン類は、従来から諸種の難溶性薬物を易溶化するなど、また、薬物の安定性を向上させるなどの目的で使用されてきた。しかし、シクロデキストリン類は薬物に配合すると、多くの場合、該薬物の薬効を奏し難く、特に外用製剤の場合には尚更であることが知られている。本発明者らは、セチリジンの水溶液に、シクロデキストリン類を配合すると、セチリジンの会合の認められる低濃度領域においては不溶性物質の析出が抑制されること、さらに眼または鼻粘膜で、セチリジンの刺激が認められる濃度においても、意外にも当該刺激が抑制され、併せて、眼または鼻局所でのアレルギー疾患に対しても充分な抑制効果を維持することを見出した。さらに、本発明者らは、セチリジンとシクロデキストリン類の溶液に界面活性剤および／または水溶性高分子を配合すると、水溶液中でのセチリジンの会合を長期にわたり防止できることを見出し、本発明を完成するに至った。

#### 【0008】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は①セチリジンまたはその塩類を有効成分として含有することを特徴とする抗アレルギー点眼点鼻用組成物および、②さらにシクロデキストリン類を配合する抗アレルギー点眼点鼻用組成物および、③さらに界面活性剤および／または水溶性高分子を含有する安全かつ安定な抗アレルギー点眼点鼻用組成物に関する。

【0009】本発明で使用するセチリジンの塩類としては塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩や酢酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

【0010】本発明で使用するシクロデキストリン類としては、 $\alpha$ -、 $\beta$ -および $\gamma$ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル $\beta$ -シクロデキストリン、ジメチル $\beta$ -シクロデキストリン、マルトシル $\beta$ -シクロデキストリンおよび $\beta$ -シクロデキストリン硫酸エステル等が挙げられ、特に好ましくは、 $\alpha$ -、 $\beta$ -および $\gamma$ -シクロデキストリンが挙げられる。これらのシクロデキストリン類は単独あるいは2種以上を適宜組み合わせることも出来る。

【0011】本発明で使用するシクロデキストリン類の添加量は、使用するシクロデキストリン類の溶解度およ

びセチリジンの濃度により異なるが、通常はセチリジン1モルに対し、0.5~3.0モル、好ましくは1.0~2.0モルの比率で配合するのが望ましい。

【0012】本発明で使用する界面活性剤としては、非イオン性界面活性剤が好ましく、たとえば、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50およびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60等が挙げられる。

【0013】本発明で使用する水溶性高分子としては、セルロース誘導体、ビニル系高分子化合物および多価アルコール化合物が好ましく、セルロース誘導体としてはアルキルセルロースまたはヒドロキシアリールセルロースが好ましい。アルキルセルロースとしては、たとえばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等が挙げられ、ヒドロキシアリールセルロースとしては、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシアリールセルロース等が挙げられる。ビニル系化合物としては、たとえばポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等が挙げられる。多価アルコール化合物としては、たとえばマクロゴール200~6000等が挙げられる。

【0014】本発明で使用する界面活性剤および水溶性高分子の添加量は、使用する界面活性剤および／または水溶性高分子の種類ならびにセチリジンの濃度により異なるが、通常はセチリジンに対し、界面活性剤の場合は、0.01~1.0重量比、好ましくは0.05~0.5重量比、水溶性高分子の場合は、0.01~1.0重量比、好ましくは0.02~5.0重量比で配合するのが望ましい。これらの界面活性剤または水溶性高分子は単独あるいは2種以上を適宜組み合わせる使用してもよい。

【0015】本発明の点眼点鼻用組成物のpHは点眼、点鼻に通常使用されるpH範囲内で使用が可能であり、通常4.0~9.0の範囲、望ましくは5.0~8.0の範囲に調整するのがよい。

【0016】本発明の点眼点鼻用組成物には、上記の成分の他、通常点眼点鼻用組成物に用いられる添加剤、例えば保存剤（パラオキシ安息香酸エステル類、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール等）、キレート剤（エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、ソルビトール、グリセリン等）、緩衝剤（リン酸塩、ホウ酸、クエン酸塩等）、pH調整剤（塩酸、酢酸、水酸化ナトリウム等）等を適宜添加してもよい。

【0017】これらの組成物は、眼用および耳用の医薬として一般的に使用されているあらゆる製薬形態で、たとえば水溶液、懸濁液、乳剤、ゲル剤および軟膏剤等の形で提供される。また、これら組成物を凍結乾燥後、粉末剤、顆粒剤または錠剤等とし、使用にあたって精製水で溶解等する形で提供することもできる。

【0018】本発明の点眼点鼻用組成物には、本発明の目的をそこなわない限り、セチリジン以外の薬効成分を

適宜配合することもできる。

【0019】本発明の点眼点鼻用組成物のセチリジンの濃度は、投与経路、アレルギーの症状などによっても異なるが、通常0.01~4.0w/v%程度、望ましくは0.05~2.0w/v%程度とし、例えば成人の患者に点眼剤として用いる場合は、これを1日3~6回程度、1回量1ないし数滴の点眼で投与するのが好ましく、点鼻薬として用いる場合は、1日3~6回程度、1回1~2度ずつ鼻腔内に噴霧器を用いて噴霧吸入するのが好ましい。

【0020】以下に実験例および実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明し、本発明の効果を明らかにするが、これらは単なる例示であって、これらにより本発明の範囲が限定されるものではない。

薬物		処方									
		A	B	C	D	E	F	G	H	J	K
塩酸セチリジン (w/v%)		0.25	0.4	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0
配合剤	$\alpha$ -CD (w/v%)	-	-	-	-	2.1	-	-	-	-	-
	$\beta$ -CD (w/v%)	-	-	-	-	-	2.45	-	-	-	4.9
	$\gamma$ -CD (w/v%)	-	-	-	-	-	-	2.81	-	-	-
	PVP (w/v%)	-	-	-	-	-	-	-	2.05	-	-
	クロロブタノール (w/v%)	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	-
基剤	濃グリセリン (w/v%)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	ホウ酸 (w/v%)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH		7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0

CD: シクロデキストリン  
PVP: ポリビニルピロリドン

【0023】(実験結果) 処方CおよびDの溶液を点眼した群では、1日目の点眼終了後の観察において、眼瞼結膜および瞬膜に発赤が認められた。特に、処方Dの溶液を点眼した群では、その程度は非常に強く、正常の眼瞼結膜で認められる血管走行が不明瞭となる程であり、また、球結膜の血管拡張、眼瞼結膜浮腫が明らかに認められた。これら発赤は、1日目の点眼終了後16時間経過後の2日目の点眼開始前にも消失しなかった。点眼3日目の観察では、両群共に、1日目の点眼終了後の観察時と同様、結膜の発赤が認められ、その程度は1日目よりすべてにおいて強く、セチリジンが結膜に対し強い眼刺激を有することが分かった。また、点眼終了後のフルオレセインによる角膜染色斑の観察においては、両群共に角膜全体にフルオレセイン染色斑が認められ、セチリジンが角膜上皮に対しても刺激性を示すことが分かった。尚、ウサギの眼が点眼に耐えられない状態にあると判断し、処方CおよびDの溶液の点眼は3日目で中止した。次に、シクロデキストリン類を配合した処方Eの溶液を点眼した群では、1日目の点眼終了後の観察において、眼瞼結膜および球結膜に軽度の発赤が、また処方F

【0021】

【実験例】

【実験例1】

#### ウサギの眼刺激性試験

(実験方法) 前眼部に異常の認められない日本白色雄性ウサギ(1群3羽)を使用し、右眼に表1に示す処方の溶液C、D、EおよびFを、左眼にはそれらの基剤を1回1滴、1時間間隔で1日8回、5日間点眼した。観察は、1日目の点眼開始前、1、3、5日目の点眼終了30分後および6日目に前眼部の肉眼観察とフルオレセインによる角膜染色斑の観察を行なった。

【0022】

【表1】

の溶液を点眼した群では、極少量の分泌物が認められたウサギがあったが、点眼3日目以後の観察では、1日目で認められた発赤または分泌物も認められなかった。また、点眼終了後のフルオレセインによる角膜染色斑の観察においても、点眼開始前と差はなく、いずれも正常範囲内であり、セチリジンにシクロデキストリン類を配合すると、眼刺激は低くなることが明らかとなった。尚、基剤を点眼した眼では、基剤によると思われる刺激は認められなかった。

【0024】【実験例2】

#### ウサギにおける点眼による毒性試験

(実験方法) 健康で眼科学的検査において異常の認められない日本白色雄性ウサギ(1群5羽)を使用し、表1に示す処方の溶液FおよびKを、1回1滴、1日8回、28日間ウサギの両眼に点眼した。経時的に一般状態、摂餌量、体重、眼科的項目(前眼部肉眼観察、角膜染色斑観察、眼底観察、眼圧)を検査し、28日後に、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、器官重量の測定、眼球の病理組織学的検査、角膜の電子顕微鏡的検査を行った。

(実験結果) 処方FおよびKの溶液の点眼による眼科的検査、一般状態およびその他の検査において、異常は認められなかった。

#### 【0025】〔実験例3〕

##### ラットヒスタミン結膜炎に対する効果

(実験方法) 体重約100gのウィスター系雄性ラットの上眼瞼結膜下に0.1w/v%ヒスタミンを50 $\mu$ l注射した。なお、下記の被験点眼液を、ヒスタミン注射40および20分前にラットの両眼に3 $\mu$ lづつ点眼した。ヒスタミン注射1時間後にラットを屠殺し、眼瞼結膜の浮腫重量を測定し、生理食塩液点眼群の眼瞼結膜の浮腫率に対する被験点眼液点眼群の浮腫抑制率を算出した。被験点眼液は、塩酸セチリジンを任意の濃度となるよう基剤〔濃グリセリン(2.0w/v%)、ホウ酸(0.4w/v%)、水酸化ナトリウム(適量)；pH7.0〕で溶解したもの(以下CE点眼液と称する)、塩酸セチリジンおよび塩酸セチリジンと等モルの $\alpha$ -、または $\beta$ -シクロデキストリンを任意の濃度となるよう

##### セチリジンのヒスタミン誘発結膜炎に対する抑制作用

	IC <sub>50</sub> <sup>1)</sup>
CE点眼液	2.05mM
CE+ $\alpha$ -CD点眼液	1.97
CE+ $\beta$ -CD点眼液	2.76
DPH点眼液	120.0

1) ラットのヒスタミン誘発結膜炎を50%抑制する塩酸セチリジンの濃度

【0029】表2に示したように、CE点眼液のIC<sub>50</sub>は2.05mM(約0.1w/v%)で、セチリジンは眼刺激を有する濃度以下においてもある程度の抗ヒスタミン効果を有することが明らかとなった。また、CE点眼液およびCE+ $\alpha$ -CD点眼液点眼群では、両者の塩酸セチリジンのIC<sub>50</sub>はほとんど同じで、 $\alpha$ -シクロデキストリンは本実験系における塩酸セチリジンの効果にほとんど影響を与えないことが明らかとなった。次にCE+ $\beta$ -CD点眼液点眼群では、塩酸セチリジンのIC<sub>50</sub>は塩酸セチリジン点眼群のそれよりも若干高かった。このことから、塩酸セチリジンに $\beta$ -シクロデキストリンを配合すると、本実験系における塩酸セチリジンの効果を若干低下させることが明らかとなったが、その程度は低く、塩酸セチリジンの効果を十分に維持できる程度

基剤で溶解したもの(以下各々CE+ $\alpha$ -CD点眼液およびCE+ $\beta$ -CD点眼液と称する)および塩酸ジフェンヒドラミンを基剤で溶解したもの(以下DPH点眼液と称する)を使用した。

【0026】(実験結果) ラットを用いてのヒスタミン誘発結膜炎に対し、塩酸セチリジンは0.5w/v%の濃度で約88.8%の抑制率を示し、塩酸セチリジンが眼科領域での局所の使用でも十分に抗ヒスタミン効果を有することが明らかとなった。

【0027】次に、塩酸セチリジンに $\alpha$ -または $\beta$ -シクロデキストリンを配合した場合のヒスタミン誘発結膜炎に対する塩酸セチリジンの効果を比較するため、生理食塩液点眼群の浮腫率を最大浮腫率とし、これを50%抑制する各点眼液中の塩酸セチリジンの濃度(mM)をIC<sub>50</sub>とし、その値を表2に示した。

#### 【0028】

##### 【表2】

であることが明らかとなった。

#### 【0030】〔実験例4〕

##### ヒトの眼刺激性試験

(実験方法) 点眼剤の点眼時における刺激性はヒトと動物では若干差異があり、また、ヒトにおいては使用感等の主観的要素も加味されるため、最終的にはヒトにおいて刺激性を有さない方が好ましく、強い刺激性のあるものについては実用化は不可能である。そこで、表1に示す処方A、B、D、E、F、G、H、JおよびKの各溶液をそれぞれヒト(甲、乙、丙、丁の4人)に点眼した場合の使用感を表3に示す。

#### 【0031】

##### 【表3】

## ヒトの眼刺激性試験

処方 \ ヒト	甲	乙	丙	丁
A	-	+	-	+
B	+	+	++	++
D	+++	+++	+++	+++
E	-	-	-	-
F	-	-	-	-
G	-	-	-	-
H	+++	++	+++	+++
J	+++	+++	+++	+++
K	-	-	-	-

- : 刺激不快感がない, + : 少し刺激感がある,  
++ : 刺激感がある (痛い), +++ : 強い刺激感がある

【0032】 (実験結果) シクロデキストリン類を配合していない処方A、BおよびDの溶液に関して、塩酸セチリジンの濃度が0.25w/v%である処方Aの溶液では4人中2人が少し刺激を感じ、ある程度低濃度では、セチリジンはヒト眼に対する刺激は弱いものであることが明らかとなった。しかし、セチリジンの濃度が0.4w/v%以上である処方BおよびDの溶液では全ての者が刺激を感じ、特に処方Dの溶液ではその刺激の程度は非常に強く、現実の使用に耐え得ないことが明らかとなった。

【0033】 一方、塩酸セチリジンの濃度が1w/v%以上と高いにもかかわらず、 $\alpha$ -、 $\beta$ -または $\gamma$ -シクロデキストリンを各々配合した処方E、F、GまたはKの溶液では全く眼刺激は認められなかった。従って、セチリジンの点眼剤を調製する場合に、これらシクロデキストリン類を配合すると、セチリジンの有する眼刺激を抑制することができ、安全に点眼剤として使用し得ることが明らかとなった。

【0034】 また、眼に対する刺激が無く、多くのものとコンプレックスを作る性質を有するポリビニルピロリ

ドンを配合した処方Hの溶液、および局所麻酔作用を有し注射薬の局所疼痛除去等の目的に用いられるクロロブタノールを配合した処方Jの溶液においては、強い眼刺激が観察され、セチリジンの眼刺激を抑制するという本発明の目的のために使用する配合剤として、ポリビニルピロリドンおよびクロロブタノールは不適であることが明らかとなった。なお、塩酸セチリジンにシクロデキストリン類を配合し、さらに界面活性剤または水溶性高分子を配合した処方においても、何ら刺激は認めなかった。

## 【0035】 (実験例5)

## ヒトの鼻粘膜刺激性試験

(実験方法) 点鼻剤についても、点眼剤と同様に、刺激性を有さないものが好ましく、強い刺激性のあるものについては実用化は不可能である。そこで、表1で示す処方C、DおよびFの各溶液をそれぞれヒト (甲、乙、丙の3人) に点鼻した場合の使用感を表4に示す。

## 【0036】

## 【表4】

## ヒトの鼻刺激性試験

処方 \ ヒト	甲	乙	丙
C	-	+	-
D	++	+++	+++
F	-	-	+

- : 刺激不快感がない, + : 少し刺激感がある,  
++ : 刺激感がある (痛い), +++ : 強い刺激感がある

【0037】 (実験結果) 処方Cの溶液を点鼻した場合、3人中1人が刺激感を感じ、処方Dの溶液を点鼻した場合では、全ての者が強い刺激を感じ、その刺激は、

かなりの時間持続し、セチリジン単独では鼻粘膜に対しても刺激性を有することが明らかとなった。一方、 $\beta$ -シクロデキストリンを配合した処方Fの溶液では、強い



刺激性を有した処方Dの溶液と同濃度の塩酸セチリジンを含むにもかかわらず、3人中1人が少し刺激を感じたのみで、また、その刺激は短時間で消失したことから、シクロデキストリン類を配合するとセチリジンの有する鼻粘膜刺激を抑制することができ、点鼻剤として使用し得ることが明らかとなった。

#### 【0038】〔実験例6〕

#### 安定性試験

薬 物 処 方		L	M	N	P	Q	R
塩酸セチリジン (w/v%)		0.25	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
配	$\beta$ -CD (w/v%)	0.61	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
	HPMC (w/v%)	—	0.2	—	—	—	—
	PVA (w/v%)	—	—	0.2	—	—	—
	ポリソルベート80 (w/v%)	—	—	—	0.2	—	—
	PVP (w/v%)	—	—	—	—	2.0	—
	マクロゴール4000 (w/v%)	—	—	—	—	—	1.0
基 剤	濃グリセリン (w/v%)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	ホウ酸 (w/v%)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH		7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0

CD：シクロデキストリン  
HPMC：ヒドロキシプロピルメチルセルロース  
PVA：ポリビニルアルコール  
PVP：ポリビニルピロリドン

【0040】（実験結果）処方Aを充填したアンプルは、室温保存1日後に不溶性異物の析出が認められた。処方KおよびLを充填したアンプルは、6カ月後不溶性異物の析出が僅かに認められた。処方M、N、P～Rを充填したアンプルでは、6カ月後においても不溶性異物は認められなかった。従って、セチリジンにシクロデキストリンを配合すると、セチリジンの会合が抑制され、セチリジンとシクロデキストリンの配合処方にさらに界

#### 〔実施例1〕点眼剤

- ①塩酸セチリジン
- ②ホウ酸
- ③水酸化ナトリウム
- ④蒸留水

④約80mlに①および②を溶解後、③でpHを7.0に調整し、④を加えて100mlとする。この溶液をろ過滅菌後、2mlずつ分注し凍結乾燥する。使用にあ

#### 〔実施例2〕点眼剤

- ①塩酸セチリジン
- ② $\alpha$ -シクロデキストリン
- ③ホウ酸
- ④水酸化ナトリウム
- ⑤蒸留水

（実験方法）表1の処方AおよびK、および表5の処方L～N、P～Rを各々調製し、0.45 $\mu$ mのメンブランフィルターでろ過後、ガラスアンプルに充填し、室温で6カ月間保存した。経時的に肉眼検査法に従い不溶性異物を観察した。

#### 【0039】

#### 〔表5〕

面活性剤または水溶性高分子を添加するとセチリジンの会合が防止され、安定な液剤が得られることが分かった。なお、セチリジンと界面活性剤または水溶性高分子のみの組合せでは不溶性物質の析出を防止できないことを確認している。

#### 【0041】

#### 〔実施例〕

0.5g  
5.0g  
適量  
全量100ml

り注射用蒸留水5mlで溶解する。

#### 【0042】

#### 〔実施例〕

1.0g  
2.1g  
2.0g  
適量  
全量100ml

⑤約80mlに①、②および③を溶解後、④でpHを7.0に調整し、⑤を加えて100mlとする。

【0043】

【実施例】

〔実施例3〕点眼剤

①塩酸セチリジン	1.0g
② $\alpha$ -シクロデキストリン	2.1g
③ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.1g
④ホウ酸	2.0g
⑤水酸化ナトリウム	適量
⑥蒸留水	全量100ml

⑥約80mlを約90°Cに加熱し、③を加えて均一に分散後、氷浴下で攪拌して③を溶解する。室温まで加温後、①、②および④を溶解し、⑤でpHを7.0に調整

【0044】

〔実施例4〕点眼剤

①塩酸セチリジン	2.0g
② $\beta$ -シクロデキストリン	4.93g
③ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.2g
④ホウ酸	2.5g
⑤エデト酸ナトリウム	0.02g
⑥水酸化ナトリウム	適量
⑦蒸留水	全量100ml

⑦約80mlを約90°Cに加熱し、③を加えて均一に分散後、氷浴下で攪拌して③を溶解する。室温まで加温後、①、②、④および⑤を溶解し、⑥でpHを7.0に

調整し、⑦を加えて100mlとする。

【0045】

〔実施例5〕点眼剤

①塩酸セチリジン	0.3g
② $\alpha$ -シクロデキストリン	0.8g
③ポリビニルアルコール	0.2g
④酢酸ナトリウム	0.1g
⑤プロピレングリコール	2.0g
⑥メチルパラベン	0.2g
⑦プロピルパラベン	0.1g
⑧水酸化ナトリウム	適量
⑨蒸留水	全量100ml

⑨約80mlを約90°Cに加熱し、⑥、⑦および③を溶解する。室温まで冷却後、①、②、④および⑤を溶解し、⑧でpHを5.0に調整し、⑨を加えて100ml

とする。

【0046】

〔実施例4〕点鼻剤

①塩酸セチリジン	1.0g
② $\beta$ -シクロデキストリン	2.47g
③ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.1g
④ホウ酸	1.25g
⑤エデト酸ナトリウム	0.01g
⑥水酸化ナトリウム	適量
⑦蒸留水	全量100ml

⑦約80mlを約90°Cに加熱し、③を加えて均一に分散後、氷浴下で攪拌して③を溶解する。室温まで加温後、①、②、④および⑤を溶解し、⑥でpHを7.0に

調整し、⑦を加えて100mlとする。

【0047】

〔実施例6〕点鼻剤

①塩酸セチリジン	0.5g
②ヒドロキシプロピル $\beta$ -シクロデキストリン	1.6g

15

16

③ポリビニルピロリドン  
 ④マクロゴール4000  
 ⑤リン酸二水素カリウム  
 ⑥マンニトール  
 ⑦塩化ベンザルコニウム  
 ⑧水酸化カリウム  
 ⑨蒸留水

1.0g  
 1.0g  
 0.1g  
 5.1g  
 0.005g  
 適量  
 全量100ml

⑨約80mlに①、②、③、④、⑤、⑥および⑦を溶解  
 後、⑧でpHを7.5に調整し、⑨を加えて100ml

とする。

【0048】

【実施例7】点鼻剤

①塩酸セチリジン  
 ② $\alpha$ -シクロデキストリン  
 ③ $\beta$ -シクロデキストリン  
 ④クエン酸ナトリウム  
 ⑤塩化ナトリウム  
 ⑥水酸化カリウム  
 ⑦蒸留水

1.0g  
 1.0g  
 1.5g  
 0.05g  
 0.9g  
 適量

全量100ml

⑦約80mlに上記処方①、②、③、④および⑤を溶  
 解後、⑥でpHを6.5に調整し、⑦を加えて100m  
 lとする。

【0049】

【発明の効果】本発明の点眼点鼻用組成物は、眼刺激お

よび鼻粘膜刺激が少なく、眼科および耳鼻科領域のアレ  
 ルギー疾患、例えば結膜花粉症等のアレルギー結膜炎、  
 春季カタル、ぶどう膜炎、アレルギー性鼻炎等の疾患の  
 予防、治療剤として有利に使用することができる。

20

フロントページの続き

(72)発明者 木村 素子

兵庫県宝塚市川面4丁目7番43号